

法の目的

第1条（この法律の目的） この法律は、精神障害者の医療及び保護を行い、障害者自立支援法（平成17年法律第123号）と相まってその社会復帰の促進及びその自立と社会経済活動への参加の促進のために必要な援助を行い、並びにその発生の予防その他国民の精神的健康の保持及び増進に努めることによって、精神障害者の福祉の増進及び国民の精神保健の向上を図ることを目的とする。

第1条では、1950（昭和25）年の精神衛生法制定の当初から「精神障害者の医療及び保護」と「発生の予防」が記載されており、さらに社会復帰と福祉的対応策については、「障害者自立支援法と相まって」社会復帰と自立・社会参加の促進が目標として掲げられている。

精神障害者の定義

第5条（定義） この法律で「精神障害者」とは、統合失調症、精神作用物質による急性中毒又はその依存症、知的障害、精神病質その他の精神疾患を有する者をいう。

当初の精神衛生法では、「精神障害者とは、精神病者（中毒性精神病者を含む）、精神薄弱者及び精神病質者をいう」とされていたが、「精神病者」という表現は、重症者に限定して使用される傾向があり、臨床上の混乱がみられるようになった。このために1993（平成5）年には、精神障害者等を「精神分裂病、中毒性精神病、精神薄弱者、精神病質その他の精神疾患を有する者」と改正された。この改正は、医学上の明確な概念である「精神疾患」の用語を国際疾病分類（ICD）に準拠して定義を明確化したものである。後に、1999（平成11）年改正では精神薄弱が知的障害に、また、2005（平成17）年改正では精神分裂病が統合失調症に改正されている。精神病質については、近年は人格（パーソナリティ）障害という用語が主流であり、今後の検討が必要であろう。

障害者基本法第2条には、「この法律において障害者とは、身体障害、知的障害又は精神障害があるため、継続的に日常生活又は社会生活に相当な制限を

受ける者をいう」と障害者の定義が示されているが、障害者自立支援法が施行されると、精神保健福祉法と障害者基本法との間で二重の精神障害者定義が出現することになる。この差は、精神保健福祉法では医学的な障害概念の見地から精神疾患を有する者（mentally disordered）と、障害者基本法が生活能力に着目した障害概念から精神障害（mentally disabled）との定義の相違によるものである。それぞれの法の目的に合致した定義があるが、日本語では同一の単語として表示されるために、一見、二重構造に見えることになる。

任意入院に関する事項

第22条の3（任意入院） 精神科病院の管理者は、精神障害者を入院させる場合においては、本人の同意に基づいて入院が行われるように努めなければならない。

任意入院の趣旨：任意入院では、入院について本人の意思を尊重することが人権の尊重の点から重要であるだけでなく、入院後の治療においても、自らが理解しながら治療が行われることが治療効果をも高めるという視点から導入されたものである。このなかで「同意」とは、入院に際して管理者との治療契約を結ぶといった民法上の契約能力を指すのでなく、「患者自らが入院について拒むことができるにもかかわらず、積極的に拒んでいない状態を含む」とされている。また同時に、入院を行うにあたっては、本人に対して「病状ならびに入院治療の必要性について説明し、同意が得られるように説得する努力」を要請するものである。もちろん、病識が欠如し同意が得られない場合も少なくないので、その病状に応じて適切な入院形態をとることが求められる。最近の精神病床利用調査では、任意入院59%、医療保護入院40%、措置入院0.7%、応急入院0.1%である。

任意入院の手続き：第22条の4第1項では、本人に対して「退院等の請求に関する事その他厚生労働省令で定める事項を書面で知らせ」とある。告知用紙（記載内容は施行規則第5条に規定されている）に、診察医（または主治医）が自ら記入して、その内容について口頭で説明を加えたうえで本人に渡す。さらに、告知書面については、本人が受け取った旨のサインを求め、その複写を保存しておく必要がある。

第1項では、本人から「自ら入院する旨を記載した書面を受けなければならない」とあり、書面は「任意入院同意書」と呼ばれているが、本人が自ら住所・氏名・生年月日等を自署することが求められる。なお、2000（平成12）年からは、課長通知により、任意入院後1年を経過時および以降2年ごとに、自ら継続して入院する旨を記載した書面（任意入院継続同意書）も求めなければならない。

任意入院患者の処遇：入院時の告知文書で示されているように「退院の申し出により退院できる」だけでなく、「開放的な環境での処遇（夜間を除いて病院の出入りが自由に可能な処遇）」が処遇の原則となる。この意味では、任意入院患者はいわゆる開放病棟に入院することが求められるが、実際には、開放病床が満床で閉鎖病棟しか空床がない場合が多くみられるのが現状である。これらの問題への対処は、2000（平成12）年に改正された第37条第1項に示された「厚生労働大臣が定める」精神科病院に入院中の患者の処遇の基準によって行われるべきである。任意入院患者が閉鎖病棟に入院せざるをえない場合は、「本人の意思によるものである旨」の書面を得なければならない（閉鎖病棟入院同意書）。さらに、開放処遇の制限を行う場合は、①その言動が患者の病状や予後に悪い影響を与える場合、②自殺企図または自傷行為のおそれがある場合、③その他病状からみて開放処遇の継続が困難な場合などに限定され、開放処遇の制限を行う理由を文書で知らせ、診療録に記載する。また、制限が漫然と行われないように、病院内に任意入院患者の処遇状況・方針を記載した文書を掲示することが求められる。

任意入院患者の退院申し出と入院継続：第22条の4第3項では、任意入院患者からの退院の申し出があった場合には退院をさせるのが原則であるが、指定医による診察の結果、病識の欠如や幻覚妄想に左右されている場合など、入院継続の必要性があると認めた場合には、まず本人に「入院継続のお知らせ」の書面を渡し、なおかつ72時間以内に医療保護入院などへの変更が求められる。したがって、入院継続の判断の基準は医療保護入院の要件である「医療及び保護のため入院が必要であると認めた」場合に相当する。この手続きは「特定医師」によっても12時間に限り行うことができる（第22条の4第4項・第5項）。

医療保護入院に関する事項

第 33 条 (医療保護入院) 精神科病院の管理者は、次に掲げる者について、保護者の同意があるときは、本人の同意がなくてもその者を入院させることができる。

- 1 指定医による診察の結果、精神障害者であり、かつ、医療及び保護のため入院の必要がある者であって当該精神障害のために第 22 条の 3 の規定による入院が行われる状態にないと判定されたもの。
- 2 第 34 条第 1 項の規定により移送された者。

指定医による医療保護入院の判定：医療保護入院は、患者の同意を得ることなく、「指定医による診察」「医療及び保護のために入院が必要」「保護者の同意」の 3 つの要件によって強制入院を行うものである。この点では、措置入院、応急入院と同様に指定医診察を必須のものとしているが、1999（平成 11）年改正では、「第 22 条の 3 の規定による入院（任意入院）が行われる状態にない」ことを医療保護入院の要件として加えて、より明確化している。もちろん、患者において自傷他害のおそれがあれば、措置入院・緊急措置入院が優先される。医療保護入院に際して、指定医は診察を行って、強制的な入院の必要性を判定しなければならない。まず、入院必要基準であるが、このなかでは「精神医学的な診断と治療必要性」、「精神症状・行動障害等から入院によらない治療の危険性」、また、時には「環境的要因から入院による治療の必要性」を指摘しなければならない。具体的には、「医療保護入院者の入院届及び記録」に内容を記載する。続いて、任意入院が行われない状態を入院届に明記する必要がある。その内容は、「入院による治療が必要な状態であること」「その必要性について説明を行い自らの意思による入院を説得したこと」、さらには、「患者本人が自らの病状を正しく理解できないために適切な判断ができず、入院の同意が得られないこと」である。

告知文書と口頭による説明：第 33 条の 3 では、本人に対して医療保護入院の措置をとったことと同時に「退院等の請求に関することその他厚生労働省令で定める事項を書面で知らせなければならない」。この内容は保護者に対しても知らせる必要がある。また、入院後の行動の制限などについても、そのつど保

護者に知らせるべきである。また、入院時において、激しい興奮、せん妄などの意識障害などの場合には、告知を延期し、入院後にあらためて行う必要がある（その旨を診療録に記載）。

第1項・第2項入院：第33条第2項には、保護者については扶養義務者のなかから家庭裁判所による選任を要し、選任が行われていない場合には、扶養義務者のなかの同意を得て、選任の手続きが終了するまでの間、4週間に限り、第2項入院として入院させることができるとしている。選任の手続きが終了した時点で、第2項入院から第1項入院に移行するが、このときも、あらためて告知などの手続きを要する。

保護者について：第20条には、保護者となる者として、「後見人又は保佐人」「配偶者」「親権を行う者」「扶養義務者のうちから家庭裁判所が選任した者」の順位であげている。扶養義務者は直系家族および兄弟姉妹の二親等以内を指すが、1名しかいない場合には、特に選任を要しない。また、患者が20歳未満の場合には両親2名の同意が必要である（親権者が1名の場合には単数になる）。

市町村長が行う入院の同意：指定医により入院治療の必要があると認められたにもかかわらず、同意すべき保護者または扶養義務者がいないか、もしくは不明である場合には、本人の居住地の市町村長による入院同意の手続きをとることになる。この手続きは、1988（昭和63）年に厚生省保健医療局長通知で示された「市町村長同意事務処理要領」に基づいて行われる。

入院届・定期病状報告・退院届：前述したように医療保護の措置をとったときには、第33条第4項に基づいて、第1項・第2項の入院届を、保護者または保護者となりうる扶養義務者等の同意書を添えて10日以内に、保健所長を経て都道府県知事に届け出なければならない。第38条の2では、指定医による診察の結果を定期的に求めており、定期病状報告書として、12か月ごとの報告が義務づけられている（措置入院では6か月ごとに報告が求められるが、改正によって入院3か月後にも報告が必要である）。医療保護入院者の退院届は、第33条の2に規定されており、退院後10日以内に保健所長を経て都道府県知事に届け出る。

特定医師による入院：第33条の4～5に示されるように、精神科の経験が2年以上で都道府県知事が認めた「特定医師」では、12時間に限って医療保護入

院を行うことができる。この規定は、休日夜間も含めて精神科救急にかかわる入院を行おうとする場合には、指定医が不足するためにこの特例が導入された経緯がある。

措置入院に関する事項

第 23 条（診察及び保護の申請） 精神障害者又はその疑いのある者を知った者は、誰でも、その者について指定医の診察及び必要な保護を都道府県知事に申請することができる。

第 24 条（警察官の通報） 警察官は、職務を執行するに当たり、異常な挙動その他周囲の事情から判断して、精神障害のために自身を傷つけ又は他人に害を及ぼすおそれがあると認められる者を発見したときは、直ちに、その旨を、もよりの保健所長を経て都道府県知事に通報しなければならない。

第 25 条（検察官の通報） 検察官は、精神障害者又はその疑いのある被疑者又は被告人について、不起訴処分をしたとき、又は裁判（懲役、禁錮又は拘留の刑を言い渡し執行猶予の言渡しをしない裁判を除く）が確定したときは、速やかに、その旨を都道府県知事に通報しなければならない。（省略）

第 25 条の 2（保護観察所の長の通報）

第 26 条（矯正施設の長の通報）

第 26 条の 2（精神科病院の管理者の届出）

第 26 条の 3（医療観察法通院対象者に係る通報） 指定通院医療機関の管理者及び保護観察所の長による通報

診察及び保護の申請：第 23 条の診察及び保護の申請では、法文上では、一般人においてもその症状・程度のいかんを問わず、精神障害者またはその疑いのある者すべてについて通報することができるが、申請を受けた都道府県知事が診察の必要性を判断する立場にある。第三者から一方的に通報をされた人の名誉や人権に配慮する必要があることから、「自傷他害のおそれのある状態であること」を要件としているのが現状である。

措置診察の手続き：第 24 条・25 条・26 条の通報のいずれにおいても、「自傷

他害のおそれがあると認められる」場合には、保健所への通報を行わなければならないとされている。いずれも保健所長を経て行われるが、指定医による診察が必要か否かは、保健所保健師が該当者との面接などを行って判断する。診察が必要と認められた場合には、都道府県知事に通報されて、担当職員が事情を調査した後に（第27条第1項）、診察する指定医2名を指定する（第27条第2項）。同時に診察が行われる旨を家族等（保護の任に当たっている者）へ連絡しなければならない（第28条 診察の通知）。さらに、第27条第3項により、診察においては当該職員が立ち合わなければならない。診察の依頼（指定）を受けた指定医は、当該職務に関しては、一時的に「公務員」としての職務に就くことになる。診察にあたっては、指定医は「指定医の証票」を携帯し関係者の請求があった場合には提示しなければならない。

措置入院要否の判定：第28条の2では、指定医は「厚生労働大臣の定める基準」に従い、「診察をした者が精神障害者であり、かつ、医療及び保護のために入院させなければその精神障害のために自身を傷つけ又は他人に害を及ぼすおそれがあるかどうかの判定を行わなければならない」とされている^注。厚生労働大臣が定める判定の基準は、「抑うつ状態、躁状態、幻覚妄想状態、精神運動興奮状態、昏迷状態、意識障害、知能障害、人格の病的状態」の8つの状態像と、それに関連する「原因となる精神障害の例示」が記載されている。精神障害の診断だけでなく、「自傷他害のおそれ」と「入院の要否」の判断は、決して容易なものではない。診断名とともに、これまでの病歴、さらには直近の自傷他害行為の内容から、「直ちに入院をさせなければ」「自傷他害行為を引き起こすおそれが著しい」などの点を具体的な事実に基づいて判断する必要がある。

措置入院の手続き：指定医2名による診察の結果、2名ともに措置入院の必要性を認めた場合には措置入院となるが、知事による公権力の行使であるので、都道府県職員によって「退院等の請求に関することその他厚生労働省令で定める事項」を「口頭ならびに書面」によって告知される。入院先は、あらかじめ

注／精神保健福祉法詳解（三訂，2007）によれば、「自身を傷つけ」とは、主として自己の生命、身体を害する行為を指し、「他人に害を及ぼす」とは、他人の生命、身体、自由、貞操、名誉、財産等に害を及ぼすことを指す。

III 法的知識

指定された病床であるが、2005（平成17）年改正によって、看護基準は15対1以上に定められている。また、入院の費用については、当事者のもつ保険の利用が優先される。

緊急措置入院：第29条の2には、緊急措置入院の規定がある。通常の措置入院では、①知事が派遣した2名の指定医、②都道府県職員が立ち会う、③家族に通知し診察に立ち合わせる、といった手続きが必要であるが、急速を要し、なおかつ自傷他害のおそれの程度が著しい場合には、これらの手続きの一部または全部を省略して、1名の指定医の診察で足りるとされている。この規定は、72時間を超えることができないので、入院継続の必要性がある場合には、通常の措置入院の手続きを行う必要がある。

措置入院の解除：第29条の4では、措置入院者において、指定医による診察の結果、「自傷他害」のおそれがなくなった場合には、指定医療機関の管理者の意見を聞いたうえで、「直ちにその者を退院させなければならない」とある。実際には病院管理者から指定医が記載した「措置症状消退届」を受け取ったうえですみやかに判断することになる。しかし、この規定は、措置入院に関する事項であり、自傷他害のおそれが消退していても、なお、当該医療機関の指定医が医療保護入院などによって入院の継続が必要と判断した場合には、他の入院形態による入院が継続される。

応急入院に関する事項

第33条の4（応急入院） 厚生労働大臣の定める基準に適合するものとして都道府県知事が指定する精神科病院の管理者は、医療及び保護の依頼があった者について、急速を要し、保護者の同意を得ることができない場合において、その者が、次に該当する者であるときは、本人の同意がなくても、72時間を限り、その者を入院させることができる。

1 指定医の診察の結果、精神障害者であり、かつ、直ちに入院させなければその者の医療及び保護を図る上で著しく支障がある者であって当該精神障害のために第22条の3の規定による入院が行われる状態にないと判定されたもの。

2 第34条第3項の規定により移送された者。

応急入院の目的：措置症状はないが、その病状からみて直ちに入院による医療が必要であると指定医が認めたにもかかわらず、本人の身元が判明しない、家族との連絡がつかない場合などでは、すみやかな医療保護入院の手続きができない。精神科救急医療を行ううえで法手続き上の問題点となる。これを避けるために、精神科病院に一定の条件を付して応急入院として制度化したものである。

都道府県知事による応急入院指定病院の基準：①指定医2名以上が常勤していること、②あらかじめ定められた日に（移送などの受け入れ日に）、指定医1名、看護師その他の者3名以上が応急入院などに対応できる体制にあること、③必要な検査を行う体制があること（頭部CTスキャンを他院と連携して実施できる体制）、④精神科救急医療システムと連携していることが望ましい。

告知等の手続き：応急入院では、第33条の5に示されているが、措置入院の手続きを準用するとされている。

精神科病院における処遇の基準

第36条（処遇） 精神科病院の管理者は、入院中の者につき、その医療又は保護に欠くことができない限度において、その行動について必要な制限を行うことができる。

2 精神科病院の管理者は、前項の規定にかかわらず、信書の発受の制限、都道府県その他の行政機関の職員との面会の制限その他の行動の制限であって、厚生労働大臣があらかじめ社会保障審議会の意見を聴いて定める行動の制限については、これを行うことができない。

3 第1項の規定による行動の制限のうち、厚生労働大臣があらかじめ公衆衛生審議会の意見を聴いて定める患者の隔離その他の行動の制限は、指定医が必要と認める場合でなければこれを行うことができない。

第37条 厚生労働大臣は、前条に定めるもののほか、精神科病院に入院中の者の処遇について必要な基準を定めることができる。

行動の制限を一定の基準のもとで、入院患者の人権を確保し、「医療又は保護に欠くことができない限度において」最小限の範囲で、精神医学的な判断で行われるように、精神保健法の公布と同時に、「厚生労働大臣が定める基準」

III 法的知識

として、行動制限・処遇の内容を具体的に示している。

第36条第2項の規定に基づき厚生労働大臣が定める行動の制限：以下の制限については行うことができない。①信書の発受，②人権に関する行政機関職員，患者の代理人との電話の制限，③人権擁護に関する行政職員，患者または保護者の依頼により代理人になろうとする弁護士との面会の制限。

第36条第3項の規定に基づき厚生労働大臣が定める行動の制限：以下の制限については指定医が認める場合でなければ行うことができない。①12時間を超える患者の隔離（12時間未満であれば，非指定医による判断で行うことができる），②身体的拘束。

第37条第1項の規定に基づき厚生労働大臣が定める処遇の基準（昭和63年告示，平成18年改正）：この内容は，精神科病院が行う各種の制限の内容・方法・遵守すべき点などを具体的に示しており，きわめて重要な部分である（参考資料参照）。

通信・面会などが基本的に自由であることは，入院時の告知文書に記載されているが，入院後において行われる開放処遇の制限，電話の制限，隔離，身体拘束などについては，そのつど制限を行う旨とその必要性について診療録に記載するだけでなく，記載した文書を渡して，口頭による説明を行うことが求められている。

おわりに

本稿は，入院治療を行う際に必要な精神保健福祉法に基づいた手続きについて記載したものである。このほかには，精神保健指定医に関する事項，精神医療審査会に関する事項，心神喪失者等医療観察法との関係に関する部分，精神保健福祉手帳に関する事項，社会復帰と精神障害者社会復帰促進センターに関する事項など，多くの部分が残されている。精神科医療の根幹となっている法律であるので，精神科専門医を目指す医師は，熟読して，その内容を的確に把握しておく必要がある。

【参考文献】

- 1) 精神保健研究会（監）. 我が国の精神保健福祉 平成19年度版—精神保健福祉ハンドブック. 東京：太陽美術；2008.
- 2) 精神保健福祉研究会（編）. 精神保健福祉法詳解，三訂版. 東京：中央法規出版；2007.

- 3) 高柳 功, 山角 駿 (編). 精神保健福祉法の最新知識—歴史と臨床実務, 改訂版. 東京: 中央法規出版; 2007.
- 4) 西山 詮. 精神保健法の鑑定と審査—指定医のための理論と実際. 東京: 新興医学出版社; 1992.
- 5) 精神保健研究会 (監). 精神保健指定医必携. 東京: マルクインターナショナル社; 2001.

(松原三郎)

(参考資料)

第 37 条第 1 項の規定に基づき厚生労働大臣が定める処遇の基準

1. 基本理念

入院患者の処遇は、患者の個人としての尊厳を尊重し、その人権に配慮しつつ、適切な精神医療の確保及び社会復帰の促進に資するものでなければならないものとする。また、処遇に当たって、患者の自由の制限が必要とされる場合においても、その旨を患者にできる限り説明して制限を行うよう努めるとともに、その制限は患者の症状に応じて最も制限の少ない方法により行われなければならないものとする。

2. 通信・面会について

(1) 基本的な考え方：①精神科病院入院患者の院外にある者との通信及び来院者との面会（以下「通信・面会」という。）は、患者と家族、地域社会等との接触を保ち、医療上も重要な意義を有するとともに、患者の人権の観点からも重要な意義を有するものであり、原則として自由に行われることが必要である。②通信・面会は基本的に自由であることを、文書又は口頭により、患者及び保護者に伝えることが必要である。③電話及び面会に関しては患者の医療又は保護に欠くことのできない限度での制限が行われる場合があるが、これは、病状の悪化を招き、あるいは治療効果を妨げる等、医療又は保護の上で合理的な理由がある場合であって、かつ、合理的な方法及び範囲における制限に限られるものであり、個々の患者の医療又は保護の上での必要性を慎重に判断して決定すべきものである。

(2) 信書に関する事項：①患者の病状から判断して、家族等からの信書が患者の治療効果を妨げることが考えられる場合には、あらかじめ家族等と十分連絡を保って信書を差し控えさせ、あるいは主治医あてに発信させ患者の病状をみて当該主治医から患者に連絡させる等の方法に努めるものとする。②刃物、薬物等の異物が同封されていると判断される受信信書について、患者によりこれを開封させ、異物を取り出した上、患者に当該受信信書を渡した場合においては、当該措置を採った旨を診療録に記載するものとする。

(3) 電話に関する事項：①制限を行った場合は、その理由を診療録に記載し、かつ、適切な時点において制限をした旨及びその理由を患者及び保護者に知らせるものとする。②電話機は、患者が自由に利用できるような場所に設置される必要があり、閉鎖病棟内にも公衆電話等を設置するものとする。また、都道府県精神保健福祉主管部局、地方務務局人権擁護主管部局等の電話番号を、見やすいところに掲げる等の措置を講ずるものとする。

8-1-7 精神科医療と国民経済

厚生労働省 2006（平成 18）年度国民医療費の概況調査によれば、わが国の国民医療費の総額は 33.13 兆円で、このうち歯科診療費、薬局調剤費、入院食事費などを除く一般診療医療費は、25.05 兆円である。国民医療費総額は国民所得（NI）の 8.88％に相当する。GDP（国民総生産）に占める総医療費の割合を国際比較すると（OECD Health Data 2008）、米国 15.3％、フランス 11.1％、ドイツ 10.6％などに比し、日本は 8.2％と主要国中で最下位であった。

一般診療医療費のうち、精神科に関する医療費（精神および行動の障害）は 1.94 兆円であり、一般診療医療費の 7.74％である。精神科医療に振り向けられる財源の総額を知るのは難しく、その国際比較も困難である。特に、障害者自立支援法施行後は、精神科部分を切り分けることができない。しかし、障害者自立支援法部分や各種行政対策費（精神科関連部分）などを加えると、約 2.3～2.5 兆円程度と推定されるが、総医療費の 7％程度にとどまっている。

精神科に関する医療費 1.94 兆円のうち、入院費用は 1.45 兆円（74.8％）、入院外は 0.48 兆円（24.8％）で、諸外国に比較して大きく入院費用に傾いている。これは、わが国の健康保険制度が比較的安価な自己負担の下で長期入院を可能にしてきたことが大きく影響している。入院治療の効率を図るために、精神病床の機能分化を促進する必要性が指摘されてきた（精神保健福祉の改革ビジョン）。機能分化の状況をみると、2006（平成 18）年では、精神病床 35.3 万床のうち、急性期治療病棟（救急も含む）は 8686 床（2.5％）、認知症病棟 3 万 2358 床（9.2％）、精神療養 8 万 7172 床（24.7％）、その他（思春期や特定機能を含む）は 22 万 4812 床（63.6％）である。急性期治療病棟では約 3 か月間で 8 割近くの患者が退院しており、もし、急性期治療にかかわる病床を倍増（約 1.7 万床）したとすれば、年間約 6.5 万人の年間入院患者を当該病棟のみで治療することができることになる。この結果、長期入院患者病棟の削減が可能と予測されるが、実際には、長期入院患者の多くは、日常生活障害（特に操作的日常生活能力）の低下が高度な場合が多く、生活の場とともに十分な生活支援なしでは退院は困難であることが明らかとなっている（平成 19 年度精神病床の利用調査から）。急性期治療を充実させることは重要ではあるが、長期入院者の病棟を削減し、その医療費部分を急性期治療の医療費に上乗せしても、必要な住居と地域スタッフの費用までも賄うことはできない。地域移行を促進するためには、地域精神科医療のための新たな財源を確保することが必要である。特に、地域内で医療と生活を支える訪問看護費用や包括的生活支援（ACT）などが必要とされている。いずれも現状の障害者自立支援法の枠内で実現することはできず、医療保険の枠内で利用できるものでなくてはならない。

退院促進は、病床の規制だけで実現するものではない。病床規制に先立って地域精神保健医療福祉サービスの強化が必要である。2009（平成 21）年度は「精神保健医療福祉の改革ビジョン」の後期 5 年間の始まりの年である。今後の精神科医療の改革は、地域内にどれほど多くの居住施設と医療・生活支援サービスが整備できるかにかかっている。このためにも、地域における精神科医療保健福祉への新たな財源の投入が待たれる。

（松原三郎）

Minocycline Attenuates Hyperlocomotion and Prepulse Inhibition Deficits in Mice after Administration of the NMDA Receptor Antagonist Dizocilpine

Lin Zhang^{1,2}, Yukihiro Shirayama², Masaomi Iyo² and Kenji Hashimoto^{*1}

¹Division of Clinical Neuroscience, Chiba University Center for Forensic Mental Health, Chiba, Japan; ²Department of Psychiatry, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

The present study was undertaken to examine whether the second generation antibiotic drug minocycline attenuates behavioral changes (eg, acute hyperlocomotion and prepulse inhibition (PPI) deficits) in mice after the administration of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist (+)-MK-801 (dizocilpine). Dizocilpine (0.1 mg/kg)-induced hyperlocomotion was significantly attenuated by pretreatment with minocycline (40 mg/kg). Furthermore, the PPI deficits after a single administration of dizocilpine (0.1 mg/kg) were attenuated by pretreatment with minocycline (10, 20, or 40 mg/kg), in a dose-dependent manner. Moreover, *in vivo* microdialysis study in the free-moving mice revealed that pretreatment with minocycline (40 mg/kg, *i.p.*) significantly attenuated the increase of extracellular dopamine (DA) levels in the frontal cortex and striatum after administration of dizocilpine (0.1 mg/kg), suggesting that the inhibition of dizocilpine-induced DA release by minocycline may, at least in part, be implicated in the mechanism of action of minocycline with respect to dizocilpine-induced behavioral changes in mice. These findings suggest that minocycline could attenuate behavioral changes in mice after the administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. Therefore, it is possible that minocycline would be a potential therapeutic drug for schizophrenia.

Neuropsychopharmacology (2007) **32**, 2004–2010; doi:10.1038/sj.npp.1301313; published online 17 January 2007

Keywords: auditory sensory gating; NMDA receptor; minocycline; microdialysis; dopamine

INTRODUCTION

Multiple lines of evidence suggest that a dysfunction in the glutamatergic neurotransmission via the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors might be involved in the pathophysiology of schizophrenia (Javitt and Zukin, 1991; Olney and Farber, 1995; Coyle, 1996; Krystal *et al*, 1999; Tamminga, 1998; Hashimoto *et al*, 2003, 2004, 2005). Therefore, the NMDA receptor antagonists such as (+)-MK-801 (dizocilpine) have been used widely in animal models for schizophrenia (Al-Amin and Schwarzkopf, 1996; Hashimoto *et al*, 1997; Bakshi and Geyer, 1998; Varty *et al*, 1999; Morimoto *et al*, 2002; Okamura *et al*, 2004).

Prepulse inhibition (PPI) of the acoustic startle response is a form of sensorimotor gating, defined as an inhibition of the startle response when a low-intensity stimulus, the prepulse, precedes the startling stimulus (Braff and Geyer, 1990; Braff and Freedman, 2002; Geyer *et al*, 2001). Deficits

in PPI have been reported in several psychiatric disorders including schizophrenia, suggesting that deficient PPI *per se* or abnormalities in neural circuits regulating PPI may cause some symptoms (eg, cognitive deficits) of schizophrenia (Braff and Geyer, 1990; Perry *et al*, 1999; Swerdlow and Geyer, 1998; Braff and Freedman, 2002). In experimental animals, PPI deficits can be induced by the administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine (Al-Amin and Schwarzkopf, 1996; Bakshi and Geyer, 1998; Varty *et al*, 1999; Yee *et al*, 2004; Long *et al*, 2006). Therefore, pharmacological models of PPI deficits by NMDA receptor antagonism are excellent predictors of antipsychotic activity (Swerdlow and Geyer, 1998; Geyer *et al*, 2001; Levin *et al*, 2005).

Accumulating evidence suggest that the second-generation tetracycline minocycline produces neuroprotective effects in several animal models of neurological diseases, including Parkinson's disease (Du *et al*, 2001; Wu *et al*, 2002), amyotrophic lateral sclerosis (Zhu *et al*, 2002), Huntington's disease (Chen *et al*, 2000; Wang *et al*, 2003), and ischemia (Yrjanheikki *et al*, 1998, 1999). The neuroprotective effects of minocycline can occur indirectly by microglial activation and proliferation (Yrjanheikki *et al*, 1998; Tikka *et al*, 2001; Wu *et al*, 2002; Domercq and Matute, 2004; Yong *et al*, 2004; Blum *et al*, 2004; Thomas

*Correspondence: Dr K Hashimoto, Division of Clinical Neuroscience, Chiba University Center for Forensic Mental Health, 1-8-1 Inohana, Chiba 260-8670, Japan, Tel: +81 43 226 2147, Fax: +81 43 226 2150, E-mail: hashimoto@faculty.chiba-u.jp

Received 20 June 2006; revised 13 November 2006; accepted 20 November 2006

and Le, 2004; Stirling *et al.*, 2005). Recently, we reported that minocycline could ameliorate the behavioral changes (eg, acute hyperlocomotion and the development of behavioral sensitization) and neurotoxicity in mice or monkey by the administration of methamphetamine or 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Zhang *et al.*, 2006a, b; Hashimoto *et al.*, 2007), suggesting that minocycline may be a potential therapeutic drug for neuropsychiatric disorders including schizophrenia.

In this study, we investigated the effects of minocycline on behavioral changes (acute hyperlocomotion and PPI deficits) in mice induced by the administration of dizocilpine. Furthermore, using *in vivo* microdialysis technique, we examined the effects of minocycline on the dopamine (DA) release in prefrontal cortex and striatum after the administration of dizocilpine as DA in these brain regions has been implicated in the behavioral changes by the NMDA receptor antagonism.

METHODS

Animals

Male Std:ddy mice (8 weeks old, 32–39 g body weight at the beginning of the experiment) were housed under a 12-h light/12-h dark cycle (lights on from 0700 to 1900 h; room temperature, $22 \pm 2^\circ\text{C}$; humidity, $55 \pm 5\%$) with free access to food and water. All experiments were performed in accordance with the Guide for Animal Experimentation, Chiba University Graduate School of Medicine.

Drugs Administration

(+)-MK-801 hydrogen maleate (dizocilpine) (0.1 mg/kg, as a hydrogen maleate salt; Sigma-Aldrich Corporation, St Louis, MO), dissolved in physiological saline, was injected subcutaneously (s.c.) in a volume of 10 ml/kg. The dose (0.1 mg/kg) of dizocilpine was selected because this dose caused PPI deficits in mice. Minocycline hydrochloride (10, 20, or 40 mg/kg as a hydrochloride salt; Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan), dissolved in physiological saline, was injected intraperitoneally (i.p.) in a volume of 10 ml/kg. The other chemicals used were purchased from commercial sources.

Effects of Minocycline on Hyperlocomotion after a Single Administration of Dizocilpine

Thirty minutes after a single i.p. injection of minocycline (10, 20, or 40 mg/kg, $n=6$) or vehicle (10 ml/kg, $n=6$), dizocilpine (0.1 mg/kg, $n=6$) or vehicle (10 ml/kg, $n=6$) was administered s.c. into the mice. Locomotor activity was measured using an animal movement analysis system (SCANET SV-10, Melquest, Toyama, Japan), as reported previously (Zhang *et al.*, 2006a). The system consisted of a rectangular enclosure (480 × 300 mm). The side walls (height, 60 mm) of the enclosure were equipped with 144 pairs of photosensors located at 5-mm intervals at a height of 30 mm from the bottom edge. An animal was placed in the observation cage 60 min from injection of vehicle or dizocilpine. A pair of photosensors was scanned every 0.1 s to detect the animal's movements. The intersection of

paired photosensors (10 mm apart) in the enclosure was counted as one unit of locomotor activity. Data collected for 180 min were used in this study.

Measurement of Acoustic Startle Reactivity and Prepulse Inhibition of Startle

The mice were tested for their acoustic startle reactivity (ASR) in a startle chamber (SR-LAB, San Diego Instruments, CA) using standard methods described by Swerdlow and Geyer (1998). After an initial 10-min acclimation period in the chamber, the test sessions began. They consisted of six trial types: (1) pulse alone, 40 ms broadband burst; pulse preceded 100 ms by a 20 ms prepulse that was (2) 4 dB, (3) 8 dB, (4) 12 dB, or (5) 16 dB over background (65 dB); and (6) background only (no stimulus). The amount of PPI is expressed as the percentage decrease in the amplitude of the startle reactivity caused by presentation of the prepulse (% PPI).

For the effect of minocycline on PPI, minocycline (10, 20, or 40 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg) were administered 40 min (including 10-min acclimation period) before the machine records, and dizocilpine (0.1 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg) was administered s.c. 10 min (including 10-min acclimation period) before. The PPI test lasted 20 min in total.

In Vivo Microdialysis

Mice were anesthetized with sodium pentobarbital before the stereotaxic implantation of a probe into the left frontal cortex (+2.1 mm anteroposterior, +1.0 mm mediolateral from the bregma, and -1.2 mm dorsoventral with respect to dura) or striatum (+0.0 mm anteroposterior, +2.5 mm mediolateral from the bregma, and -4.4 mm dorsoventral with respect to dura). Probes were secured onto the skull using stainless-steel screws and dental acrylic. Twenty-four hours after surgery, *in vivo* microdialysis was performed on conscious mice. Probes were perfused continuously with artificial CSF (147 mM NaCl, 4 mM KCl, and 2.3 mM CaCl₂) at a rate of 2 $\mu\text{l}/\text{min}$. The dialysate was collected in 30-min fractions. Levels of DA were measured by high-performance liquid chromatography (HPLC) using a reversed phase column (Eicompak CA-5ODS 2.1 mm × 150 mm; Eicom, Kyoto, Japan), as reported previously (Zhang *et al.*, 2006a). Four samples were obtained in order to establish the baseline levels of extracellular DA before the administration of dizocilpine.

Statistical Analysis

The data are presented as the mean \pm standard error of the mean (SEM). The computation was carried out using the SPSS 12.0J software (SPSS 12.0J, Tokyo, Japan). The results of the acute behavioral study and *in vivo* microdialysis were analyzed by two-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures, with treatment as the between-subjects factor and time as the within-subjects factor. When appropriate, group means at individual time points were compared by one-way ANOVA, followed by Bonferroni/Dunn *a posteriori* analysis.

PPI was calculated as the percent inhibition of the startle amplitude evoked by the pulse alone: % PPI = $100 \times (\text{magnitude on pulse alone trial} - \text{magnitude on prepulse} + \text{pulse trial} / \text{magnitude on pulse alone trial})$. The PPI data were analyzed using a with treatment drug as a between-subjects factor and prepulse intensity as a within-subjects factor. There were significant effects of prepulse intensity (which were always significant), which will not be discussed, and drug treatment data were collapsed across prepulse intensity for presentation purposes. The PPI data were analyzed by multivariate analysis of variance (MANOVA). When appropriate, group means at individual dB levels were compared by one-way ANOVA, followed by Bonferroni/Dunn *a posteriori* analysis. The dose-dependent relationship was evaluated by MANOVA, followed by one-way ANOVA with contrast (polynomial). Significance for the results was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Effects of Minocycline on Hyperlocomotion after a Single Administration of Dizocilpine

A single administration of dizocilpine (0.1 mg/kg, s.c.) markedly increased locomotion in mice. Two-way ANOVA analysis revealed significant differences among the five groups studied ($F(4, 275) = 2.599, p < 0.0001$). Pretreatment with minocycline (40 mg/kg, i.p., 30 min before the administration of dizocilpine) significantly attenuated dizocilpine-induced hyperlocomotion in mice (Figure 1). In contrast, administration of minocycline (40 mg/kg) alone did not alter locomotion in mice.

Effects of Minocycline on PPI Deficits after a Single Administration of Dizocilpine

Figure 2 shows the effects of minocycline (10, 20, or 40 mg/kg) on dizocilpine (0.1 mg/kg)-induced PPI deficits

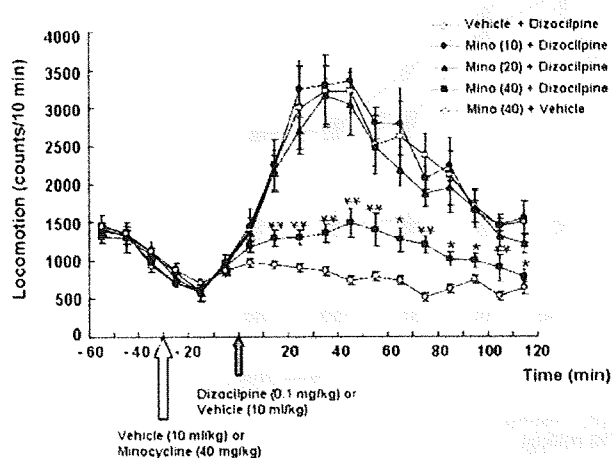


Figure 1 Effects of minocycline on dizocilpine-induced hyperlocomotion in mice. Thirty minutes after a single i.p. injection of minocycline (10, 20, or 40 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg), dizocilpine (0.1 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg) was administered s.c. into the mice. Behavior (locomotion) in the mice was evaluated. Each value (counts per 10 min) is the mean \pm SEM ($n = 6$ per group). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ as compared with the vehicle + dizocilpine group.

in mice. The MANOVA analysis of all PPI data revealed that there was a significant effect (Wilks lambda = 0.395, $p < 0.001$). Subsequent ANOVA analysis revealed significant differences at all dB groups (4, 8, 12, and 16 dB). A *posteriori* analysis indicated a significant ($p < 0.01$) difference between vehicle + vehicle group and vehicle + dizocilpine (0.1 mg/kg) group (Figure 2). Furthermore, a *posteriori* analysis demonstrated that minocycline (40 mg/kg) significantly ($p < 0.05$) attenuated PPI deficits in mice induced by dizocilpine (0.1 mg/kg) (Figure 2). Next, we analyzed whether the effects of minocycline on dizocilpine-induced PPI deficits were dose-dependent. The MANOVA analysis of four groups (0, 10, 20, and 40 mg/kg of minocycline) revealed a significance (Wilks lambda = 0.621, $p = 0.029$). Moreover, the subsequent analysis using contrast (polynomial) showed that minocycline significantly attenuated dizocilpine-induced PPI deficits at 8 dB ($p = 0.003$), 12 dB ($p < 0.001$), and 16 dB ($p < 0.001$), in a dose-dependent manner (Figure 2). In contrast, minocycline (40 mg/kg) alone did not alter PPI in mice (Figure 2).

Effects of Minocycline on Dizocilpine-Induced DA Release in the Frontal Cortex and Striatum

In order to explore the mechanisms by which minocycline inhibits the psychopharmacological effects of dizocilpine, we used an *in vivo* microdialysis technique to examine the *in vivo* effects of minocycline on the dizocilpine-induced increase in extracellular DA levels in the frontal cortex and striatum of conscious mice. A single administration of dizocilpine (0.1 mg/kg, s.c.) caused a marked increase in extracellular DA levels in the frontal cortex and striatum. Peak levels of extracellular DA were increased to approximately five-fold the baseline level. Two-way ANOVA analysis revealed significant differences among the three

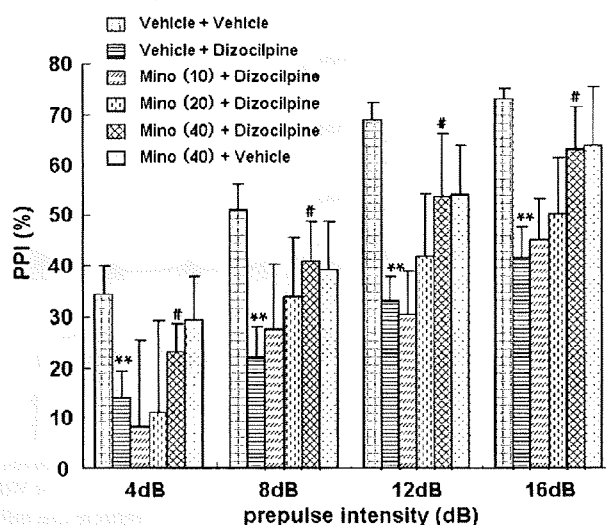


Figure 2 The effect of minocycline on dizocilpine-induced PPI deficits in mice. Thirty minutes after i.p. injection of vehicle (10 ml/kg) or minocycline (10, 20, or 40 mg/kg), dizocilpine (0.1 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg) was administered s.c. to the mice. Each value is the mean \pm SEM ($n = 12-14$ per group). ** $p < 0.01$ as compared with vehicle + vehicle group, # $p < 0.05$ as compared with vehicle + dizocilpine group.

groups studied (frontal cortex: $F(10, 110) = 58.47, p < 0.001$; striatum: $F(10, 100) = 60.07, p < 0.001$). Subsequent analysis revealed that pretreatment with minocycline (40 mg/kg, i.p., 30 min before dizocilpine treatment) significantly attenuated dizocilpine-induced increases in extracellular

DA levels in the frontal cortex (Figure 3a) and in the striatum (Figure 3b). Effects of minocycline on dizocilpine-induced DA release in the frontal cortex were greater than those of minocycline in the striatum. In contrast, we found that minocycline alone did not alter the extracellular

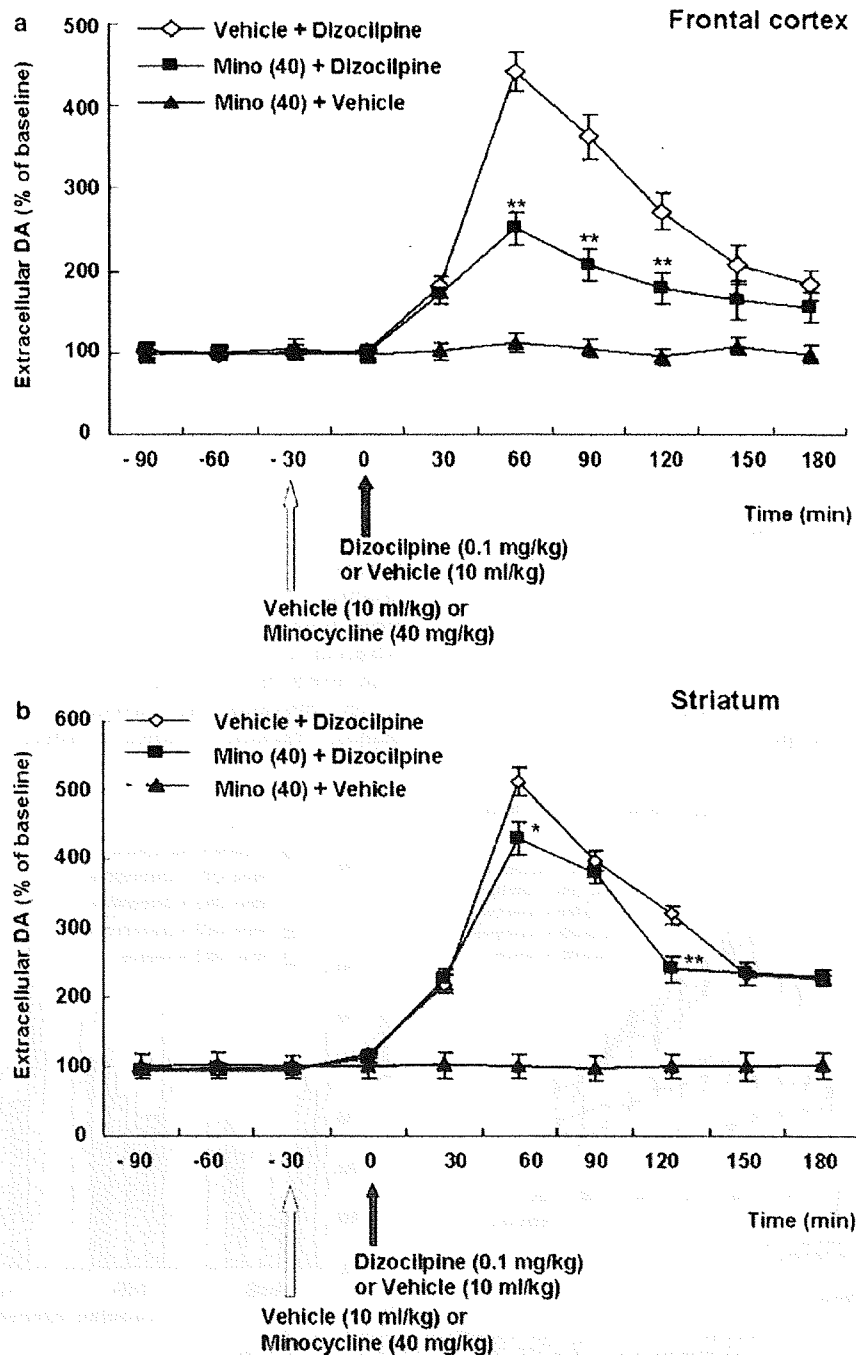


Figure 3 Effects of minocycline on extracellular DA levels in the frontal cortex and striatum after the administration of dizocilpine. Thirty minutes after i.p. injection of minocycline (40 mg/kg) or vehicle (10 ml/kg), MK-801 (0.1 mg/kg, s.c.) or vehicle (10 ml/kg, s.c.) was administered to mice. Extracellular levels of DA in the mouse frontal cortex (a) and striatum (b) were measured by *in vivo* microdialysis in conscious mice. The basal extracellular DA levels were 0.424 ± 0.019 pg/20 μ l in the frontal cortex (mean \pm SEM of 8–9 mice) and 2.697 ± 0.269 pg/20 μ l in the striatum (mean \pm SEM of 8–9 mice). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ compared with dizocilpine-treated group.

DA levels in the frontal cortex (Figure 3a) and striatum (Figure 3b).

DISCUSSION

The major findings of the present study are that minocycline significantly attenuated behavioral changes (hyperlocomotion and PPI deficits) in mice after the administration of dizocilpine, and that minocycline significantly attenuated increase of extracellular DA levels in the frontal cortex and striatum after the administration of dizocilpine. To our knowledge, this is the first report demonstrating that minocycline can restore behavioral changes (eg, hyperlocomotion and sensorimotor gating deficits) induced by the NMDA receptor antagonist dizocilpine. Several studies demonstrated that atypical antipsychotic drugs including clozapine can ameliorate hyperlocomotion and PPI deficits in mice after the administration of dizocilpine (Lerich *et al*, 2003; Levin *et al*, 2005; Lipina *et al*, 2005; Long *et al*, 2006). Therefore, our findings indicate that minocycline has a potential antipsychotic activity in animal models of schizophrenia.

Schizophrenia is associated with a dysregulation of DA function in both the prefrontal cortex and striatum (reviewed by Goldman-Rakic, 1999; Goldman-Rakic *et al*, 2004; Weinberger *et al*, 2001; Abi-Dargham and Moore, 2003), and the role of prefrontal cortex in working memory had received a great deal of attention because most patients with schizophrenia exhibit deficits in working memory-related tasks (reviewed by Goldman-Rakic, 1999; Goldman-Rakic *et al*, 2004). It has been reported that the NMDA receptor antagonists such as dizocilpine and ketamine dose-dependently impaired the spatial delayed alteration performance, and that these drugs preferentially increased the release of DA in the prefrontal cortex compared with the striatum of rats (Verma and Moghaddam, 1996). Interestingly, it has been reported that repeated administration of dizocilpine significantly increased the density of DA D1 receptors in the prefrontal cortex and decreased working memory performance in monkeys (Tsukada *et al*, 2005), indicating the dizocilpine-induced impairment of DA neuronal system in prefrontal cortex. A recent report showed that DA D1 receptor agonists rather than D2 receptor agonists disrupt PPI in mice, suggesting that DA D1 receptors may play a more prominent role in the modulation of PPI in mice (Ralph-Williams *et al*, 2003). Taken together, it is likely that the inhibition of dizocilpine-induced DA release by minocycline in the prefrontal cortex may be implicated in the mechanism of action of minocycline with respect to dizocilpine-induced PPI deficits in mice although the mechanism(s) underlying the modulation of dizocilpine-induced DA release by minocycline are currently unclear. Therefore, it is likely that minocycline may have potential therapeutic activity for schizophrenia.

Some studies demonstrated that the medial prefrontal cortex (mPFC) might be involved in the PPI deficits after the administration of dizocilpine (Bakshi and Geyer, 1998; Schwabe and Koch, 2004). First, it has been reported that dizocilpine significantly decreased PPI after infusion into the amygdala or dorsal hippocampus, but not nucleus accumbens, ventral hippocampus, or dorsomedial thalamus,

and that a trend toward PPI deficits was also observed with administration into mPFC (Bakshi and Geyer, 1998). These findings suggest that multiple limbic forebrain regions including mPFC might mediate dizocilpine-induced PPI deficits in rats (Bakshi and Geyer, 1998). Second, Schwabe and Koch (2004) reported that dizocilpine failed to disrupt PPI in rats with ibotenic acid lesions of the mPFC, suggesting that mPFC is an important brain region within the neuronal circuit responsible for dizocilpine-induced PPI deficits. In this study, we found that the increase in extracellular DA levels in prefrontal cortex after the administration of dizocilpine was significantly attenuated by pretreatment with minocycline (40 mg/kg). Based on the key role of DA in the behavioral changes by the NMDA receptor antagonists, it is also likely that the inhibition of dizocilpine-induced DA release by minocycline in the prefrontal cortex may, in part, be implicated in the mechanism of action of minocycline with respect to dizocilpine-induced behavioral changes in mice.

Minocycline can readily cross the blood-brain barrier, regardless of the dose and route of administration (Barza *et al*, 1975; Aronson, 1980; Zhang *et al*, 2006a). Recent clinical trials have been aimed primarily at assessing the safety and tolerability of minocycline in several neurodegenerative diseases (reviewed by Blum *et al*, 2004; Domercq and Matute, 2004; Thomas and Le, 2004; Yong *et al*, 2004; Stirling *et al*, 2005; Smith and Leyden, 2005). In these clinical trials, minocycline was well tolerated at 200 mg/day over 6 months, and no side effects or negative interactions with other simultaneously administered drugs were observed (Domercq and Matute, 2004). Taken together, it might be of great interest to study the effects of minocycline on several symptoms in schizophrenic patients.

In conclusion, the present findings suggest that minocycline ameliorated behavioral changes (hyperlocomotion and PPI deficits) in mice after the administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine, and minocycline significantly attenuated the release of DA in the frontal cortex after the administration of dizocilpine. Therefore, minocycline would be a potential therapeutic drug for schizophrenia.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported in part by grants from the Minister of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (KH), the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (KH), and the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the National Institutes of Biomedical Innovation (KH). We thank Dr Nori Takei (Department of Psychiatry, Hamamatsu University School of Medicine) for his valuable suggestion on statistical analysis.

REFERENCES

- Abi-Dargham A, Moore H (2003). Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist* 9: 404-416.
- Al-Amin HA, Schwarzkopf SB (1996). Effects of the PCP analog dizocilpine on sensory gating: potential relevance to clinical subtypes of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40: 744-754.

- Aronson AL (1980). Pharmacotherapeutics of the newer tetracyclines. *J Am Vet Med Assoc* 176: 1061–1067.
- Bakshi VP, Geyer MA (1998). Multiple limbic regions mediate the disruption of prepulse inhibition produced in rats by the noncompetitive NMDA antagonist dizocilpine. *J Neurosci* 18: 8394–8401.
- Barza M, Brown RB, Shanks C, Gamble C, Weinstein L (1975). Relation between lipophilicity and pharmacological behavior of minocycline, doxycycline, tetracycline, and oxytetracycline in dogs. *Antimicrob Agents Chemother* 8: 713–720.
- Blum D, Chtarto A, Tenenbaum L, Brotchi J, Levivier M (2004). Clinical potential of minocycline for neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis* 17: 359–366.
- Braff DL, Freedman R (2002). Endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds). *Neuropsychopharmacology—The Fifth Generation of Progress*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA. pp 703–716.
- Braff DL, Geyer MA (1990). Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47: 181–188.
- Chen M, Ona VO, Li M, Ferrante RJ, Fink KB, Zhu S *et al* (2000). Minocycline inhibits caspase-1 and caspase-3 expression and delays mortality in a transgenic mouse model of Huntington disease. *Nat Med* 7: 797–801.
- Coyle JT (1996). The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 3: 241–253.
- Domercq M, Matute C (2004). Neuroprotection by tetracyclines. *Trends Pharmacol Sci* 25: 609–612.
- Du Y, Ma Z, Lin S, Dodel RC, Gao F, Bales KR *et al* (2001). Minocycline prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 14669–14674.
- Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR (2001). Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)* 156: 117–154.
- Goldman-Rakic PS (1999). The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46: 650–661.
- Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV (2004). Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 174: 3–16.
- Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N *et al* (2003). Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60: 572–576.
- Hashimoto K, Okamura N, Shimizu E, Iyo M (2004). Glutamate hypothesis of schizophrenia and approach for possible therapeutic drugs. *Curr Med Chem CNS Agents* 4: 147–154.
- Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M (2005). Dysfunction of glia-neuron communication in pathophysiology of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rev* 1: 151–163.
- Hashimoto K, Tomitaka S, Bi Y, Narita N, Minabe Y, Iyo M (1997). Rolipram, a selective phosphodiesterase type-IV inhibitor, prevents induction of heat shock protein HSP-70 and hsp-70 mRNA in rat retrosplenial cortex by the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Eur J Neurosci* 9: 1891–1901.
- Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Iyo M (2007). Protective effects of minocycline on the reduction of dopamine transporters in the striatum after administration of methamphetamine: a PET study in conscious monkeys. *Biol Psychiatry*, in press.
- Javitt DC, Zukin SR (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148: 1301–1308.
- Krystal JH, D'Souza DC, Petrakis IL, Belger A, Berman RM, Charney DS *et al* (1999). NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies in neuropsychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 7: 125–143.
- Leriche L, Schwartz JC, Sokoloff P (2003). The dopamine D3 receptor mediates locomotor hyperactivity induced by NMDA receptor blockade. *Neuropharmacology* 45: 174–181.
- Levin ED, Petro A, Caldwell DP (2005). Nicotine and clozapine actions on pre-pulse inhibition deficits caused by N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamatergic receptor blockade. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29: 581–586.
- Lipina T, Labrie V, Weiner I, Roder J (2005). Modulators of the glycine site on NMDA receptors, D-serine and ALX 5407, display similar beneficial effects to clozapine in mouse models of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 179: 54–67.
- Long LE, Malone DT, Taylor DA (2006). Cannabidiol reverses MK-801-induced disruption of prepulse inhibition in mice. *Neuropsychopharmacology* 31: 795–803.
- Morimoto T, Hashimoto K, Yasumatsu H, Tanaka H, Fujimura M, Kuriyama M *et al* (2002). Neuropharmacological profile of a novel potential atypical antipsychotic drug Y-931 (8-fluoro-12-(4-methylpiperazin-1-yl)-6H-[1]benzothieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine maleate). *Neuropsychopharmacology* 26: 456–467.
- Okamura N, Hashimoto K, Shimizu E, Kumakiri C, Komatsu N, Iyo M (2004). Adenosine A1 receptor agonists block the neuropathological changes in rat retrosplenial cortex after administration of the NMDA receptor antagonist dizocilpine. *Neuropsychopharmacology* 29: 544–550.
- Olney JW, Farber NB (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52: 998–1007.
- Perry W, Geyer MA, Braff DL (1999). Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 56: 277–281.
- Ralph-Williams RJ, Lehmann-Masten V, Geyer MA (2003). Dopamine D1 rather than D2 receptor agonists disrupt prepulse inhibition of startle in mice. *Neuropsychopharmacology* 28: 108–118.
- Schwabe K, Koch M (2004). Role of the medial prefrontal cortex in N-methyl-D-aspartate receptor antagonist induced sensorimotor gating deficit in rats. *Neurosci Lett* 355: 5–8.
- Smith K, Leyden JJ (2005). Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther* 27: 1329–1342.
- Stirling DP, Koochesfahani KM, Steeves JD, Tetzlaff W (2005). Minocycline as a neuroprotective agent. *Neuroscientist* 11: 308–322.
- Swerdlow NR, Geyer MA (1998). Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24: 285–301.
- Tamminga CA (1998). Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit Rev Neurobiol* 12: 21–36.
- Thomas M, Le WD (2004). Minocycline: neuroprotective mechanisms in Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 10: 679–686.
- Tikka T, Fiebich BL, Goldsteins G, Keinanen R, Koistinaho J (2001). Minocycline, a tetracycline derivative, is neuroprotective against excitotoxicity by inhibiting activation and proliferation of microglia. *J Neurosci* 21: 2580–2588.
- Tsukada H, Miyasato K, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Domino EF (2005). Nicotine normalizes increased prefrontal cortical dopamine D1 receptor binding and decreased working memory performance produced by repeated pretreatment with MK-801: a PET study in conscious monkeys. *Neuropsychopharmacology* 30: 2144–2153.
- Varty GB, Bakshi VP, Geyer MA (1999). M100907, a serotonin 5-HT2A receptor antagonist and putative antipsychotic, blocks dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Neuropsychopharmacology* 20: 311–321.
- Verma A, Moghaddam B (1996). NMDA receptor antagonists impair prefrontal cortex function as assessed via spatial delayed

- alternation performance in rats: modulation by dopamine. *J Neurosci* 16: 373–379.
- Wang X, Zhu S, Drozda M, Zhang W, Stavrovskaya IG, Cattaneo E *et al* (2003). Minocycline inhibits caspase-independent and -dependent mitochondrial cell death pathways in models of Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10483–10487.
- Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK *et al* (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50: 825–844.
- Wu DC, Jackson-Lewis V, Vila M, Tieu K, Teismann P, Vadseth C *et al* (2002). Blockade of microglial activation is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson disease. *J Neurosci* 22: 1763–1771.
- Yee BK, Chang DL, Feldon J (2004). The Effects of dizocilpine and phencyclidine on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex and on prepulse-elicited reactivity in C57BL6 mice. *Neuropsychopharmacology* 29: 1865–1877.
- Yong VW, Wells J, Giuliani F, Casha S, Power C, Metz LM (2004). The promise of minocycline in neurology. *Lancet Neurol* 3: 744–751.
- Yrjanheikki J, Keinanen R, Pellikka M, Hokfelt T, Koistinaho J (1998). Tetracyclines inhibit microglial activation and are neuroprotective in global brain ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 15769–15774.
- Yrjanheikki J, Tikka T, Keinanen R, Goldsteins G, Chan PH, Koistinaho J (1999). A tetracycline derivative, minocycline, reduces inflammation and protects against focal cerebral ischemia with a wide therapeutic window. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 13496–134500.
- Zhang L, Kitaichi K, Fujimoto Y, Nakayama H, Shimizu E, Iyo M *et al* (2006a). Protective effects of minocycline on behavioral changes and neurotoxicity in mice after administration of methamphetamine. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry* 30: 1381–1393.
- Zhang L, Shirayama Y, Shimizu E, Iyo M, Hashimoto K (2006b). Protective effects of minocycline on 3,4-methylenedioxy-methamphetamine-induced neurotoxicity in serotonergic and dopaminergic neurons of mouse brain. *Eur J Pharmacol* 544: 1–9.
- Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, Kim BY, Ona V, Li M *et al* (2002). Minocycline inhibits cytochrome *c* release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature* 417: 74–78.



Case report

Maintenance electroconvulsive therapy (ECT) for treatment-resistant disorganized schizophrenia

Eiji Shimizu^{a,*}, Masao Imai^b, Mihisa Fujisaki^b, Naoyuki Shinoda^b, Satoshi Handa^b,
Hiroyuki Watanabe^b, Michiko Nakazato^b, Kenji Hashimoto^c, Masaomi Iyo^b

^a Department of Integrative Neurophysiology, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan

^b Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670 Japan

^c Division of Clinical Neuroscience, Chiba University Center for Forensic Mental Health, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670 Japan

Received 5 April 2006; received in revised form 13 November 2006; accepted 13 November 2006

Available online 20 December 2006

Abstract

Patients who have not responded to recommended antipsychotic medications should be considered for electroconvulsive therapy (ECT). However, there has been controversy about the standardized methods of continuation and maintenance ECT in the management of treatment-resistant schizophrenia. We describe a patient with a serious case of disorganized schizophrenia who had not responded well with any typical and atypical antipsychotic drug for seven years, but responded remarkably to acute ECT. Continuation ECT was necessary to sustain a positive therapeutic response. The patient showed dramatic improvement from 70 to 20 in the 18-item Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) score (71% reduction) after acute ECT and continuation ECT. Using maintenance ECT, she was able to live in the custody of her parents after 7-years hospitalization. This case report suggests that continuation and maintenance ECT benefits patients with serious cases of refractory schizophrenia. © 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Clozapine; Electroconvulsive therapy; Schizophrenia

1. Introduction

Electroconvulsive therapy (ECT) has been recognized to be effective for acute schizophrenia, catatonic symptoms, affective symptoms (life-threatening depression in schizoaffective disorder), neuroleptic malignant syndrome and treatment-resistant cases (Royal College of Psychiatrists, 1995). Chanpattana et al. (1999, 2000, 2000, 2003) had also reported that patients with treatment-resistant schizophrenia, who upon receiving, continuation and maintenance ECT had shown improvement without relapse/recurrence. ECT has not been commonly used in continuation therapy after patients achieve acute remission. The most practice for relapse prevention is pharmacotherapy alone. The use of continuation ECT and subsequent maintenance ECT has been mentioned marginally in practice guidelines, and has

been rather rare. In this current case report, we describe a patient with pharmacological treatment-resistant schizophrenia, who had required continuation and maintenance ECT to induce and sustain an antipsychotic effect. Continuation and maintenance ECT may benefit patients with a serious case of refractory schizophrenia.

2. Case report

At the beginning of our therapy, Miss A was a 31-year-old Japanese woman. Her father had a history of schizophrenia. She first exhibited delusions of reference and auditory hallucinations at age 14. She was diagnosed with schizophrenia according to the criteria of the Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994), and admitted to the hospital for 2 years. After discharge, she graduated from high school and entered a junior college, with inter-episode residual symptoms. At age 24, she attempted suicide and then she required hospitalization for 7 years, showing continuous deterioration.

Abbreviations: BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; ECT, electroconvulsive therapy; GAF, Global Assessment of Functioning.

* Corresponding author. Tel.: +81 43 226 2027; fax: +81 43 226 2028.

E-mail address: eiji@faculty.chiba-u.jp (E. Shimizu).

0278-5846/\$ - see front matter © 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.pnpbp.2006.11.014